

Stima della prevalenza di malattie polmonari cronico-ostruttive basata su dati sanitari correnti mediante un algoritmo comune in differenti aree italiane

Obstructive lung disease prevalence estimated using a standard algorithm based on electronic health data in various areas of Italy

Enrica Migliore,^{1,2} Massimiliano Bugiani,² Pavilio Piccioni,² Claudia Galassi,¹ Daniela Balzi,³ Alessandro Barchielli,³ Roberta Tessari,^{4,5} Cristina Canova,⁵ Lorenzo Simonato⁵

¹Servizio di epidemiologia dei tumori, ASO S. Giovanni Battista, CPO Piemonte e Università di Torino

²Unità di pneumologia, CPA-ASL TO2, Torino

³Unità di epidemiologia, Azienda sanitaria 10, Firenze

⁴Dipartimento di medicina ambientale e sanità pubblica, Università di Padova

⁵Unità di epidemiologia, Dipartimento di prevenzione, Azienda ULSS 12 Veneziana

Corrispondenza: Enrica Migliore, Servizio di epidemiologia dei tumori, ASO San Giovanni Battista, CPO Piemonte, via Santena 7, 10126 Torino; tel +39 011 6336856; fax +39 011 6334664; e-mail: enrica.migliore@cpo.it

Riassunto

Obiettivo: applicare un algoritmo basato sull'integrazione di archivi sanitari correnti informatizzati per la stima della prevalenza delle malattie polmonari cronico-ostruttive (MPCO).

Setting: AULSS 12 Veneziana, Comune di Torino, ASL 10 di Firenze.

Partecipanti: popolazione residente nel triennio 2002-2004. Complessivamente lo studio ha coinvolto una popolazione di 1.944.471 persone, residenti nei tre centri partecipanti al 30 giugno 2003.

Outcome principale: stima della prevalenza grezza per sesso e fasce di età, e standardizzata annuale (ogni 100 abitanti) con i rispettivi intervalli di confidenza al 95%.

Metodi: i casi sono stati identificati per mezzo di informazioni provenienti dall'archivio dei ricoveri ospedalieri (SDO), dall'archivio delle prescrizioni farmaceutiche (PF), dal registro delle esenzioni ticket (ET) e delle cause di morte (CM). La selezione dei codici di interesse è avvenuta congiuntamente per asma, BPCO, enfisema e bronchite cronica. Sono stati definiti come casi prevalenti i soggetti presenti almeno una volta nell'anno di stima in almeno uno dei quattro archivi sanitari utilizzati. Sono stati calcolati il contributo esclusivo e il contributo assoluto di ciascuna fonte utilizzata per area, sesso, età e anno in studio. E' stata condotta un'analisi di sensibilità che prevedeva l'identificazione dei

soggetti con un criterio più restrittivo (almeno due prescrizioni di farmaci nell'anno).

Risultati: in ogni area, l'archivio delle PF è la fonte che ha contribuito in maniera determinante all'individuazione dei casi (dall'86 all'88%); le SDO contribuiscono in maniera esclusiva per un range compreso tra il 3% e il 5%. Le prevalenze standardizzate di MPCO stimate per l'anno 2003 variano dal 5,35% di Firenze al 6,02% di Venezia. La città di Venezia mostra tassi sensibilmente più elevati nelle fasce di età più basse (0-14 anni) e più bassi nelle fasce di età più avanzate (>64 anni) rispetto agli altri centri. Le prevalenze risultano sempre superiori negli uomini. L'utilizzo di criteri più restrittivi nella selezione dei casi comporta una sensibile riduzione delle stime di prevalenza, particolarmente evidente nelle fasce di età più giovani (0-14 anni, riduzione di circa il 70%) e progressivamente meno marcata all'aumentare dell'età (>75 anni, riduzione di circa il 27-30%).

Conclusioni: l'algoritmo applicato fornisce stime di occorrenza di MPCO per fasce di età non sovrapponibili fra i centri partecipanti. La mancanza di una validazione dell'algoritmo richiede cautela nell'utilizzo predittivo della procedura.

(*Epidemiol Prev* 2008; 32 (3) suppl 1: 66-77)

Parole chiave: malattie polmonari ostruttive, record linkage, archivi elettronici, prevalenza

Abstract

Objective: development of an algorithm to estimate the prevalence of obstructive lung diseases (OLD) through record linkage of administrative health data sources in three Italian areas.

Setting: AULSS 12 Veneziana, city of Torino, ASL10 Firenze.

Participants: all residents in the three areas in the period 2002-2004 (N = 1.944.471 on 30th June 2003).

Main outcome: crude prevalence, standardized prevalence with 95% confidence intervals.

Methods: the following data sources were used to identify OLD cases: hospital discharges (HD), health-tax exemptions (HTE), death causes (DC) and drug prescriptions (DP). All patients diagnosed with (from HD) or dead because of chronic bronchitis, emphysema and asthma have been included in the analysis. We defined as a prevalent case a subject found in each year in at least one of the four data sources. We reported the absolute and relative contribution of each information system by area, age, gender and year of interest. We performed a sensitivity analysis using more restrictive criteria to identify prevalent cases (two or more DPs per year).

Results: DP was the most relevant source in identifying cases (from 86 to 88%). The relative contribution of HD ranged from 3 to 5%. In 2003, standardized prevalence of OLD ranged from

5.35% in Firenze to 6.02% in Venezia. Venezia showed a higher prevalence in children aged 0-14 years and a lower prevalence in older age groups (>64 years) compared to other centers. Overall, the prevalence was higher among males. The use of more restrictive criteria in case identification substantially reduces the estimated prevalence, particularly in younger age-groups and, to a lesser extent, in older age-groups.

Conclusions: the algorithm provides estimates with differences between centres. The validity of this algorithm (in terms of sensitivity and positive predictive value) needs to be evaluated through further ad hoc studies.

Epidemiol Prev 2008; 32 (3) suppl 1: 66-77

Keywords: obstructive lung diseases, record-linkage, electronic database, prevalence

Introduzione

L'asma bronchiale e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono patologie respiratorie croniche largamente rappresentate nella popolazione.^{1,2} Benché la BPCO e l'asma siano considerate entità distinte, sia per il differente meccanismo fisiopatologico che le determina, sia per la diversa costituzione del pattern cellulare implicato,³⁻⁵ esistono alcune incertezze diagnostiche e di classificazione.⁶ E' noto tra l'altro che l'asma cronica persistente può portare a una forma irreversibile di ostruzione del flusso aereo caratteristica della definizione di BPCO.

Nonostante le classificazioni proposte dalle linee guida, nella pratica è spesso arduo distinguere tra forme gravi di asma e di BPCO, anche a causa della loro possibile coesistenza nello stesso individuo. Entrambe le malattie sono caratterizzate dall'infiammazione delle vie aeree, e i trattamenti farmacologici delle due patologie sono largamente sovrapponibili, basati sostanzialmente sull'uso di farmaci adrenergici (*short e long acting*), derivati xantini, anticolinergici e corticosteroidi. Di fatto, molti dei dati disponibili sulla mortalità e morbilità di queste patologie sono basati sulla combinazione delle due entità.

Come già riportato nei capitoli di questo volume dedicati a BPCO e asma (capitoli 6 e 7), esiste un'ampia variabilità nella stima dell'occorrenza di queste patologie nella popolazione. Tale variabilità è in larga parte legata alle diverse modalità utilizzate negli studi per l'identificazione dei casi: diagnosi autoriportata, diagnosi medica, diagnosi basata sulla presenza di sintomi respiratori, diagnosi formulata in base alla presenza di alterazioni respiratorie funzionali, dati ricavati da archivi sanitari correnti (mortalità, ricoveri ospedalieri, accessi in pronto soccorso, visite mediche, prestazioni specialistiche ambulatoriali, esenzioni per patologia). Ognuna di queste modalità comporta diversi gradi di sensibilità e specificità nell'identificazione delle malattie, in relazione soprattutto ai diversi fenotipi e ai diversi livelli di gravità che le stesse possono avere.

Alcuni studi hanno dimostrato come la prevalenza di queste patologie sia sottostimata quando si prendono in considerazione unicamente le diagnosi mediche.^{7,8} Anche quando la diagnosi è basata su misure oggettive, come la spirometria, si osserva una notevole variabilità nella stima dell'occorrenza, anche entro popolazione, a seconda del criterio di definizione adottato sulla base delle indicazioni fornite da diverse società scientifiche.⁹

L'uso di archivi sanitari correnti per la stima dell'occorrenza di queste malattie è un metodo relativamente poco utilizzato nel contesto italiano, mentre sistemi di sorveglianza della BPCO e dell'asma basati sui dati sanitari sono attivi negli Stati Uniti.¹⁰⁻¹²

La pronta disponibilità dei dati, la standardizzazione (almeno teorica) dei metodi di raccolta e la continuità nel tempo, insieme all'ampiezza della popolazione coperta, sono i vantaggi di questo metodo. E' tuttavia critico il grado di completezza, accuratezza e analiticità delle informazioni così ottenute.

Obiettivo di questo studio è valutare l'applicabilità di un algoritmo per la stima della prevalenza delle malattie polmonari cronico-ostruttive (MPCO), comprendenti asma e BPCO, per tutte le fasce di età in tre aree italiane. Tale algoritmo è basato sull'uso integrato di fonti sanitarie informatizzate che includono le prescrizioni farmaceutiche, le esenzioni ticket per patologia, i ricoveri ospedalieri e la mortalità. A causa delle ampie aree di sovrapposizione diagnostica e terapeutica tra asma e BPCO, le due patologie sono analizzate in maniera congiunta.

Materiali e metodi

Il disegno dello studio e i metodi di record linkage sono ampiamente descritti nel capitolo 1 di questo volume.

Per la stima della prevalenza di MPCO è stata considerata la popolazione residente in tre centri italiani: il comune di Torino, l'ASL 10 di Firenze e l'AULSS 12 Veneziana.

L'identificazione dei casi di MPCO è stata eseguita attraverso

Fonte	Criteri di selezione della casistica	Criteri per la definizione di prevalenza
mortalità	codici di causa di morte principale ICD9-CM: 490* (bronchite non specificata se cronica o acuta), 491* (bronchite cronica), (enfisema), 493* (asma), 494* (bronchiectasie), 496* (ostruzioni croniche delle vie respiratorie non classificate altrove)	almeno uno dei codici indicati in almeno una delle 4 fonti sanitarie
SDO	codici di dimissione nell'anno di stima in diagnosi principale e/o secondaria ICD9-CM: 490* (bronchite non specificata se cronica o acuta), 491* (bronchite cronica), 492* (enfisema), 493* (asma), 494* (bronchiectasie), 496* (ostruzioni croniche delle vie respiratorie non classificate altrove)	
prescrizioni farmaceutiche	almeno una prescrizione nell'anno di stima per farmaci respiratori (ATC = R03*): <ul style="list-style-type: none"> • adrenergici inalatori R03A* • adrenergici per uso sistemico R03CC02, R03CC04, R03CK • antagonisti dei recettori leucotrienici: R03DC01, R03DC03 • anticolinergici: R03BB01, R03BB02 • derivati xantini: R03DA01, R03DA04, R03DA05, R03DA08, R03DA11, R03DA49 	
esenzioni ticket	esenzione per asma (codice 007) e/o insufficienza respiratoria (codice 024) nell'anno di stima	

ICD9-CM: Classificazione internazionale delle malattie – 9ª revisione – con modifiche cliniche; *International classification of diseases – 9th revision – clinical modifications*
 ATC: Classificazione anatomica terapeutica chimica; *Chemical therapeutic anatomic classification*.

Tabella 1. Fonte dei dati e criteri di definizione di caso prevalente di MPCO.

Table 1. Data sources and criteria defining prevalent cases of MPCO.

so l'utilizzo congiunto di quattro fonti informative correnti (tabella 1).

Dall'archivio delle prescrizioni farmaceutiche (PF) sono state selezionate per ogni anno di stima le prescrizioni dei seguenti farmaci del gruppo R03 (classificazione ATC): R03A* (adrenergici inalatori, *short-acting* e *long-acting*), R03CC02, R03CC04 e R03CK (adrenergici per uso sistemico), R03BB01 e R03BB02 (anticolinergici), R03DA* (derivati xantini) e R03DC (antagonisti dei recettori leucotrienici). I corticosteroidi non sono stati inclusi nell'algoritmo utilizzato in quanto i corticosteroidi sistemici non sono farmaci specifici per la malattia asmatica o la BPCO, mentre i corticosteroidi inalatori sono spesso impiegati anche per patologie diverse da quelle in studio.¹³ Dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO) sono stati estratti i ricoveri ospedalieri con data di dimissione nell'anno di stima che riportavano in diagnosi principale e/o secondaria uno dei seguenti codici ICD9: 490* (bronchite, senza specificazione se cronica o acuta), 491* (bronchite cronica), 492* (enfisema), 493* (asma), 494* (bronchiectasie), 496* (ostruzioni croniche delle vie respiratorie non classificate altrove). Dai registri di esenzione ticket (ET) per patologia ai sensi della normativa vigente (DM 329/99) sono stati considerati i nuovi esenti per asma (codice 007) e per insufficienza respiratoria (codice 024) per ciascun anno di stima. Infine, dall'archivio delle cause di morte (CM) sono stati selezionati i decessi che riportavano in causa principale uno dei codici ICD9 già riportati per le SDO.

Sono stati definiti come affetti da MPCO i soggetti che presentavano nell'anno di stima almeno uno dei codici sopra elencati in almeno una delle 4 fonti.

La prevalenza di MPCO è stata stimata per gli anni 2002, 2003 e 2004 a Torino e a Venezia, mentre il centro di Firenze, per indisponibilità di alcuni dati, ha fornito le stime solo relativamente all'anno 2003.

Sono state calcolate le prevalenze annue grezze e standardizzate per età e per sesso, con i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%). La standardizzazione è stata condotta utilizzando come standard la popolazione italiana risultante al Censimento 2001.

Quali indicatori di qualità per l'identificazione dei casi sono stati calcolati il contributo esclusivo e il contributo assoluto di ciascuna fonte utilizzata per area, sesso, età e anno in studio. Ulteriori analisi di sensibilità sono state mirate alla valutazione di alcuni indicatori di qualità interni alle fonti: per l'archivio delle PF si è calcolato il contributo assoluto ed esclusivo di ciascuna categoria di farmaco considerata; per le SDO e le CM il contributo assoluto ed esclusivo di ciascuna diagnosi ICD9 selezionata. È stata inoltre stimata la prevalenza grezza per le singole fasce di età utilizzando un criterio più restrittivo di identificazione dei soggetti (almeno due prescrizioni di farmaci nell'anno e/o presenza in altra fonte). Il confronto delle stime di MPCO tra i centri partecipanti è stato condotto solo per l'anno 2003, anno in cui erano disponibili i dati per tutti i centri partecipanti.

Area	Anno	Uomini				Donne				Totale				Rapporto U/D/(TS)
		n. casi	TG	TS	IC 95%	n. casi	TG	TS	IC 95%	n. casi	TG	TS	IC 95%	
Venezia	2002	9.411	6,56	6,82	6,69-6,95	9.859	6,23	5,94	5,82-6,06	19.270	6,39	6,30	6,21-6,39	1,15
	2003	9.070	6,30	6,51	6,38-6,64	9.480	5,98	5,69	5,57-5,80	18.550	6,13	6,02	5,94-6,11	1,14
	2004	8.936	6,18	6,31	6,18-6,43	9.461	5,94	5,62	5,50-5,73	18.397	6,05	5,91	5,82-5,99	1,12
Firenze	2003	22.116	5,91	5,82	5,74-5,89	23.084	5,61	5,04	4,97-5,10	45.200	5,75	5,35	5,30-5,39	1,15
	2002	24.994	6,12	6,20	6,13-6,28	27.333	6,02	5,47	5,41-5,53	52.327	6,06	5,72	5,68-5,77	1,13
Torino	2003	24.048	5,87	5,93	5,86-6,00	26.270	5,77	5,19	5,12-5,25	50.318	5,82	5,44	5,40-5,49	1,14
	2004	24.311	5,78	5,79	5,72-5,86	26.092	5,62	5,02	4,95-5,08	50.403	5,69	5,29	5,25-5,34	1,15

Tabella 2. Numero totale di casi prevalenti di MPCO, tassi di prevalenza grezzi (TG per 100), standardizzati (TS per 100) e intervalli di confidenza (IC 95%) per area, anno e sesso. Rapporto uomini/donne (U/D) dei tassi di prevalenza standardizzati.

Table 2. Total number of MPCO prevalent cases, crude prevalence rate (TG per 100), standardized prevalence rate (TS per 100) and confidence intervals (CI 95%) by area, year and sex. Male/female (U/D) ratio of standardized prevalence rates.

Le analisi sono state eseguite utilizzando il software STATA (versione 9).

Risultati

Complessivamente lo studio ha coinvolto una popolazione di circa due milioni di persone, residente nei tre centri partecipanti al 30 giugno 2003.

In **tabella 2** sono riportati il numero totale di casi e le stime di prevalenza grezza e standardizzata con i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) per età, anno, sesso e centro. La prevalenza risulta sempre maggiore negli uomini rispetto alle donne. Dopo standardizzazione per età, in tutte le aree le prevalenze negli uomini risultano più alte rispetto a quelle grezze, con valori compresi tra 5,79% (Torino, anno 2004) e 6,82% (Venezia, anno 2002); nelle donne invece la standardizzazione riduce le stime di prevalenza (range: 5,02% a Torino nel 2004; 5,94 a Venezia nel 2002).

Nei due centri dove è stato possibile descrivere l'andamento temporale emerge un lieve decremento delle stime di prevalenza nel tempo; tale tendenza si mantiene anche dopo standardizzazione per età. Per l'anno 2003 le prevalenze stan-

dardizzate risultano sovrapponibili nei centri di Torino (5,44%; IC 95%: 5,40-5,49) e Firenze (5,35%; IC 95%: 5,30-5,39), lievemente più alte a Venezia (6,02%; IC 95%: 5,94-6,11).

La **figura 1** illustra la distribuzione delle prevalenze età-specifiche nella popolazione maschile e in quella femminile per l'anno 2003: la prevalenza di MPCO mostra valori più elevati nella fascia d'età 0-14 anni rispetto alle due successive fasce, 15-34 e 35-54 anni; a partire da quest'ultima classe di età (dove si osservano prevalenze intorno al 3,5%), si rileva un andamento consistentemente crescente, fino ad arrivare a prevalenze intorno al 13% nella popolazione sopra i 75 anni (range: 15,4-18,9% negli uomini; 10-11,9% nelle donne). Il centro di Venezia mostra un picco nella fascia di età 0-14 con una prevalenza che va dallo 10,1% nelle donne al 13,1% negli uomini, valori quasi due volte maggiori rispetto agli altri centri. Nelle fasce di età più avanzate (superiori ai 64 anni) le prevalenze età-specifiche risultano superiori a Torino, intermedie a Firenze e inferiori a Venezia, in particolare tra gli uomini.

La **tabella 3** riporta il numero di record estratti da ciascun

Area	Anno	CM	%	SDO	%	PF	%	ET	%
Venezia	2002	78	2,2	1.939	3,0	67.958	3,0	453	4,4
	2003	91	2,5	2.089	3,3	63.204	3,0	800	2,8
	2004	74	2,1	1.862	3,2	62.439	2,9	616	1,6
Firenze	2003	360	3,8	6.429	4,1	235.000	3,8	664	5,0
Torino	2002	293	3,1	7.027	4,0	402.661	6,2	1.940	3,4
	2003	395	3,9	7.403	4,3	384.642	5,9	1.659	4,1
	2004	258	2,9	7.207	4,1	389.267	5,6	2.056	5,0

CM: cause di morte; *causes of death*

SDO: schede di dimissione ospedaliera; *hospital discharges*

PF: prescrizioni farmaceutiche; *drug prescriptions*

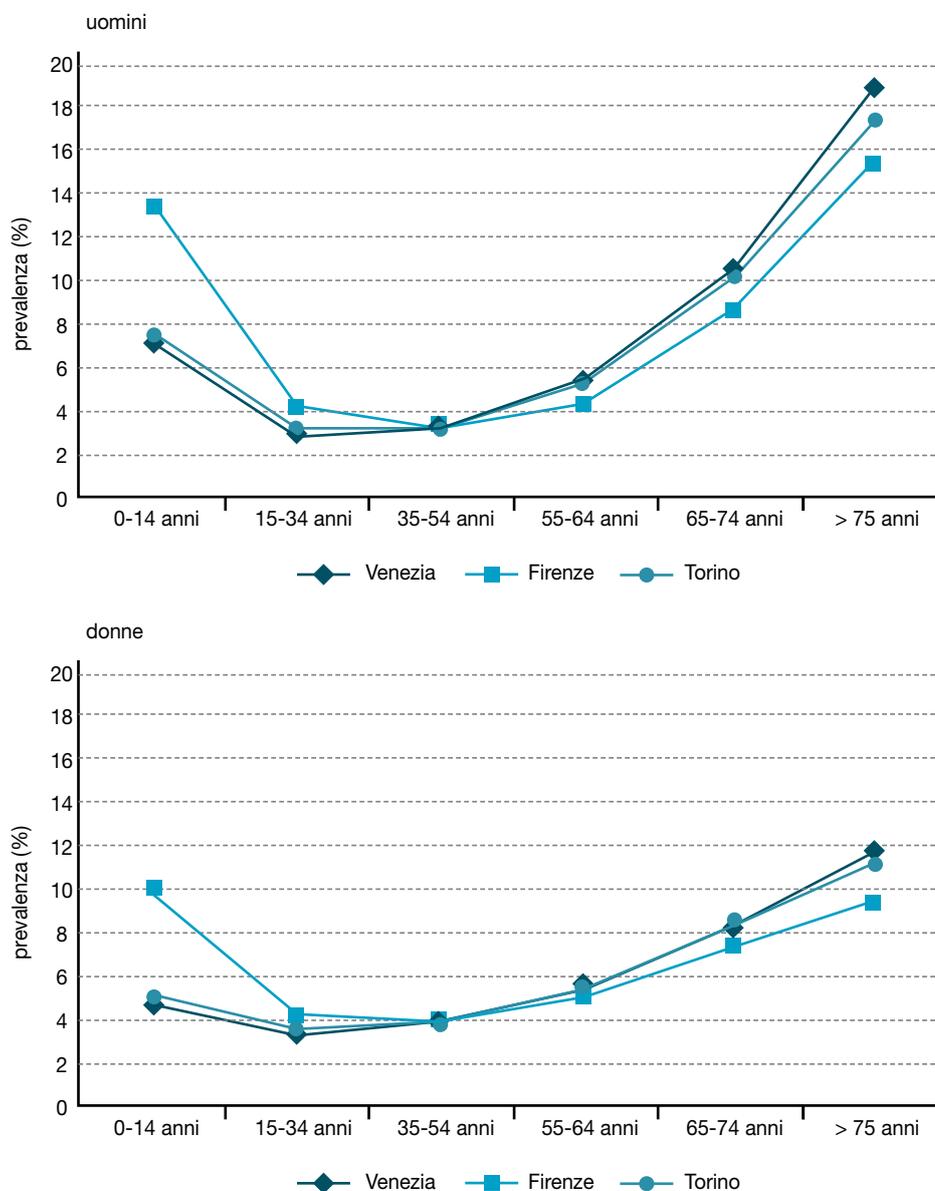
ET: esenzione ticket; *health-tax exemption*

Tabella 3. Numero di record selezionati con i codici definiti per MPCO e percentuale sul totale dei record per area e anno.

Table 3. Number of records selected by MPCO codes and percentage on the total number of records by area and year.

Figura 1. Prevalenza grezza di MPCO per area, sesso ed età. Anno 2003.

Figure 1. Crude prevalence of MPCO by area, sex and age. Year 2003.



archivio dopo selezione dei codici utili alla definizione di caso e la relativa percentuale sul totale dei record presenti negli stessi: le SDO che registrano uno dei codici di interesse per la selezione delle MPCO sono circa il 4% del totale delle SDO in tutti i centri (range: 3-4,3%). Torino sembra avere un numero maggiore di prescrizioni di farmaci respiratori rispetto a Firenze e a Venezia (5,9% vs 3,8% e 3%, rispettivamente, nel 2003), mentre per l'archivio delle esenzioni ticket a Firenze si registra la percentuale maggiore di esenti per patologia respiratoria (5% vs 2,8% a Venezia nel 2003). I codici selezionati risultano come causa di morte in percentuali che vanno dal 2,1% (Venezia) al 3,9% (Torino). In termini assoluti, la fonte che contribuisce maggiormen-

te alla stima della prevalenza di MPCO sono le PF (circa il 95% dei casi), mentre le SDO contribuiscono per l'8,2-10,9% e l'ET per l'1,5-4,3%, a seconda dei centri (figura 2). Il contributo della mortalità, come atteso, è esiguo rispetto alle altre fonti utilizzate. Analizzando i contributi esclusivi delle singole fonti (tabella 4), si osserva che la maggior parte dei casi è stata individuata dalle sole PF (dall'86% di Torino all'88% di Venezia); tra il 7,2% (Firenze) e l'8,7% (Torino) dei soggetti è stata individuata da più di una fonte. Il contributo delle ospedalizzazioni è maggiore nei maschi in tutti i centri, mentre quello delle PF è sempre più alto nelle femmine. Come illustrato in tabella 4, il contributo esclusivo delle PF si riduce progressivamente con l'avanzare dell'età dove, co-

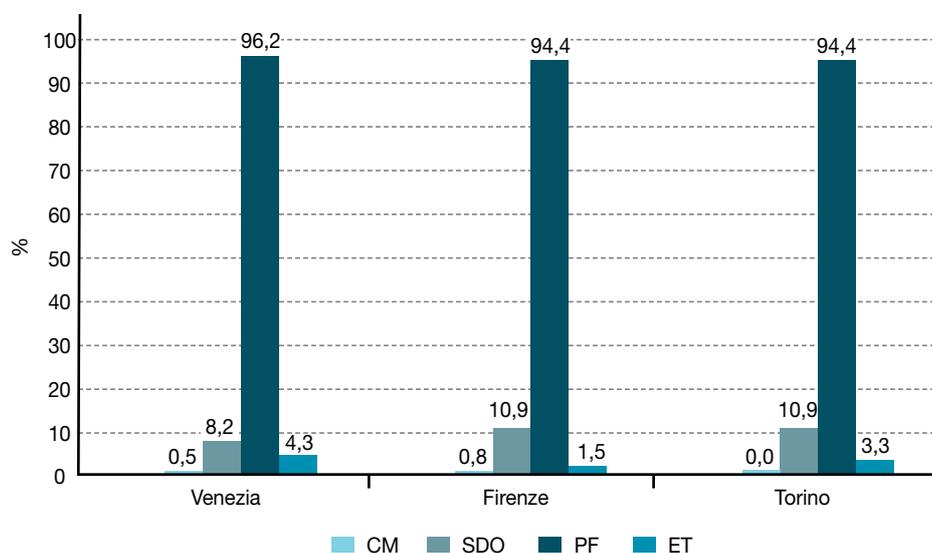


Figura 2. Contributo assoluto delle fonti dei dati per area. Anno 2003.

Figure 2. Absolute contribution of data sources by area. Year 2003.

CM: cause di morte; *causes of death*
 SDO: schede di dimissione ospedaliera; *hospital discharges*
 PF: prescrizioni farmaceutiche; *drug prescriptions*
 ET: esenzione ticket; *health-tax exemption*

me atteso, aumenta il contributo di più fonti (range: 14,6-15,4% tra i soggetti di oltre 75 anni) e delle sole SDO (range: 8,4-10,3%).

Per i centri di Torino e Venezia, dove era possibile confrontare i risultati per il triennio 2002-2004, l'andamento, assoluto ed esclusivo, dei contributi delle varie fonti non ha mostrato cambiamenti rilevanti nel tempo (dati non presentati).

Le successive figure mostrano i risultati delle analisi di sensibilità mirate alla valutazione di alcuni indicatori di qualità interni alle fonti più rilevanti all'identificazione dei casi di MPCO.

Come illustrato nelle figure 3 e 4, la distribuzione della tipologia di farmaco utilizzata è simile nei tre centri: il maggior contributo esclusivo è dato dal solo gruppo degli adrenergici inalatori, che comprendono i farmaci antiasmatici utilizzati al bisogno, oltre a quelli utili come terapia di fon-

		Area														
		Venezia					Firenze					Torino				
		CM	SDO	PF	ET	+fonti	CM	SDO	PF	ET	+fonti	CM	SDO	PF	ET	+fonti
sesso	uomini	0,2	3,4	87,3	0,5	8,7	0,1	5,7	85,1	0,3	8,8	0,2	5,3	83,5	0,7	10,3
	donne	0,1	2,6	88,6	0,5	8,2	0,2	4,3	89,4	0,2	5,8	0,2	3,6	88,3	0,7	7,2
classi di età	0-14	0,0	0,5	95,1	0,5	3,9	0,0	1,0	95,7	0,4	3,0	0,0	3,9	91,0	0,8	4,3
	15-34	0,0	0,7	92,8	1,0	5,5	0,0	0,9	94,8	1,0	3,3	0,0	0,9	93,0	1,5	4,6
	35-54	0,0	0,7	93,4	0,6	5,3	0,0	1,7	84,3	3,3	10,7	0,0	1,7	92,8	0,9	4,6
	55-64	0,1	2,0	90,6	0,2	7,1	0,0	3,7	80,8	2,6	13,0	0,1	3,3	88,1	0,6	7,9
	65-74	0,0	3,7	84,3	0,4	11,6	0,1	6,0	81,5	0,8	11,6	0,1	4,7	84,6	0,4	10,2
	75+	0,6	8,8	74,9	0,3	15,4	0,7	10,3	74,0	0,5	14,6	0,7	8,4	75,7	0,5	14,7
totale		0,1	3,0	88,0	0,5	8,4	0,2	5,0	87,3	0,3	7,2	0,2	4,4	86,0	0,7	8,7

CM: cause di morte; *causes of death*
 SDO: schede di dimissione ospedaliera; *hospital discharges*
 PF: prescrizioni farmaceutiche; *drug prescriptions*
 ET: esenzione ticket; *health-tax exemption*

Tabella 4. Contributo esclusivo delle fonti dei dati per area, sesso, classe di età. Anno 2003.

Table 4. Relative contribution of data sources by area, sex, age class. Year 2003.

Figura 3. Contributo assoluto delle tipologie di farmaco per area. Anno 2003.

Figure 3. Absolute contribution of drug type by area. Year 2003.

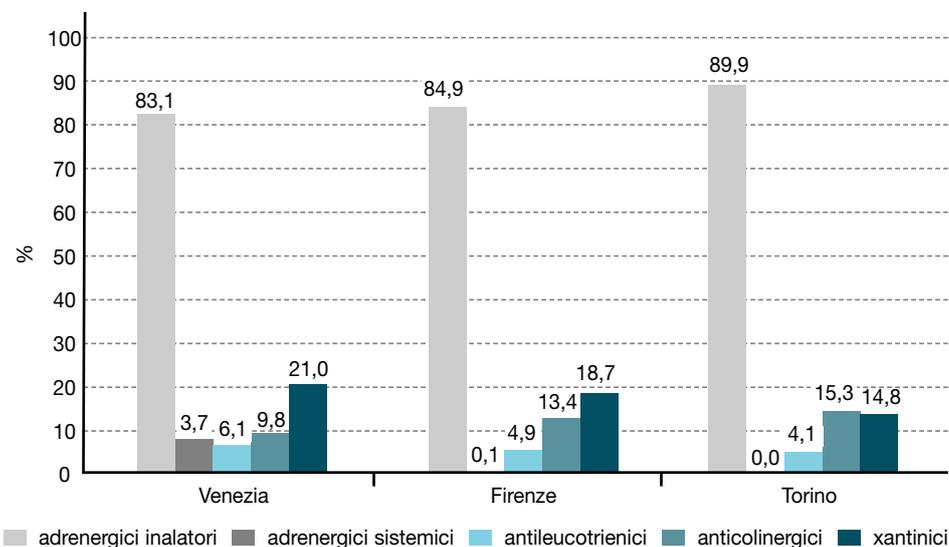
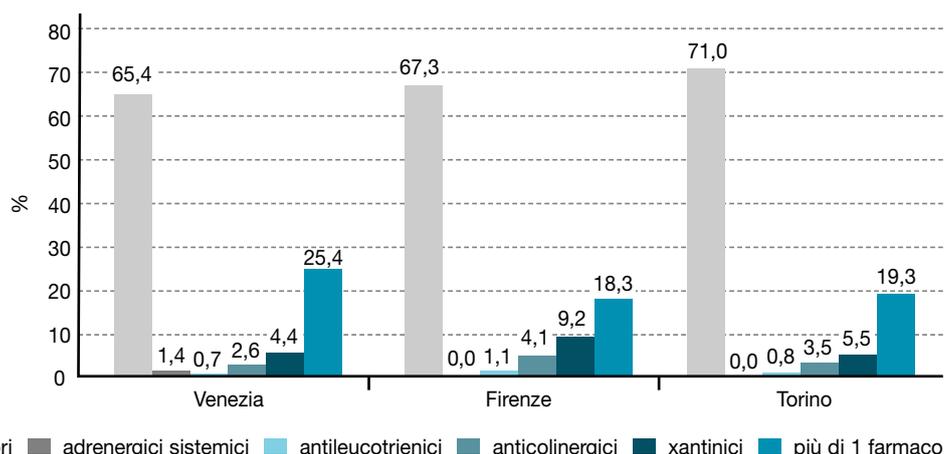


Figura 4. Contributo esclusivo delle tipologie di farmaco per area. Anno 2003.

Figure 4. Relative contribution of drug type by area. Year 2003.



do (range: 65,4-71%). Tra il 18,3% (Firenze) e il 25,4% (Venezia) dei soggetti identificati attraverso PF utilizza combinazioni di più farmaci (figura 4). Valutando l'andamento della tipologia di farmaco prescritto con l'età, si è visto che il contributo assoluto di adrenergici inalatori si riduce progressivamente all'aumentare dell'età, pur rimanendo questi i farmaci più rappresentati (dal 90-95% nella fascia di età 0-14 al 60-80% nella fascia di età >75 anni, a seconda dei centri), mentre nelle fasce di età più avanzate il contributo degli anticolinergici (20-25%) e quello dei derivati xantini (30-50%) aumenta significativamente (figura 5). La stessa tendenza emerge anche quando si analizzano i contributi esclusivi: qui si nota anche un aumento consistente con l'età dell'utilizzo di combinazioni di più farmaci (dal 3-5% nella fascia di età 0-14 anni al 30-50% nella fascia di età >75 anni, a seconda dei centri) (figura 6).

Per quanto riguarda l'archivio delle ospedalizzazioni, i codici relativi a bronchite cronica ed enfisema contribuiscono maggiormente all'identificazione di casi di MPCO (range:

78,6-81,6%); la diagnosi di asma, principale o secondaria, è presente nell'8,7-10% dei casi a Firenze e Venezia e nel 13% dei casi a Torino. Dal 2,6% (Torino) al 5,1% (Venezia) dei casi presenta sovrapposizione di più diagnosi. Analizzando l'archivio SDO per l'anno 2003 risulta, come atteso, che la maggior parte di ricoveri per asma si verificano nelle fasce di età più basse, mentre quelli per BPCO in quelle più avanzate. La massima sovrapposizione di diagnosi di asma e BPCO si osserva nella fascia di età compresa tra 35 e 64 anni, dove è verosimilmente più complesso distinguere tra le due patologie (dati non presentati).

La tabella 5 mostra, per l'anno 2003, la prevalenza grezza per classe di età per i casi individuati, rispettivamente, mediante l'algoritmo precedentemente descritto e mediante l'utilizzo di un algoritmo più restrittivo che include soggetti con due o più prescrizioni di farmaci nell'anno (e/o presenti in altra fonte). La selezione dei casi con due o più prescrizioni comporta una riduzione delle stime di prevalenza, particolarmente evidente nelle fasce di età più giovani (0-14 anni,

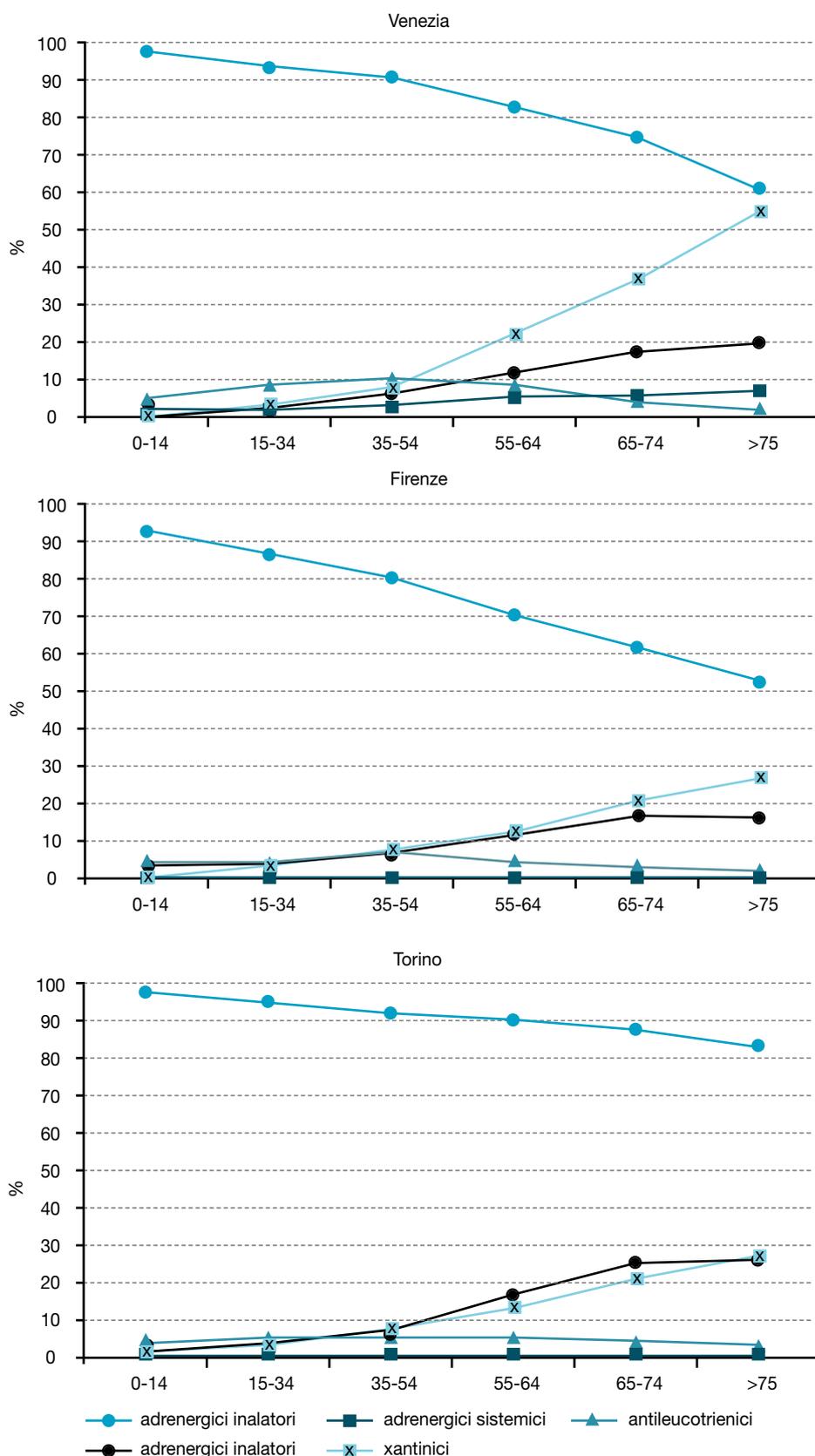
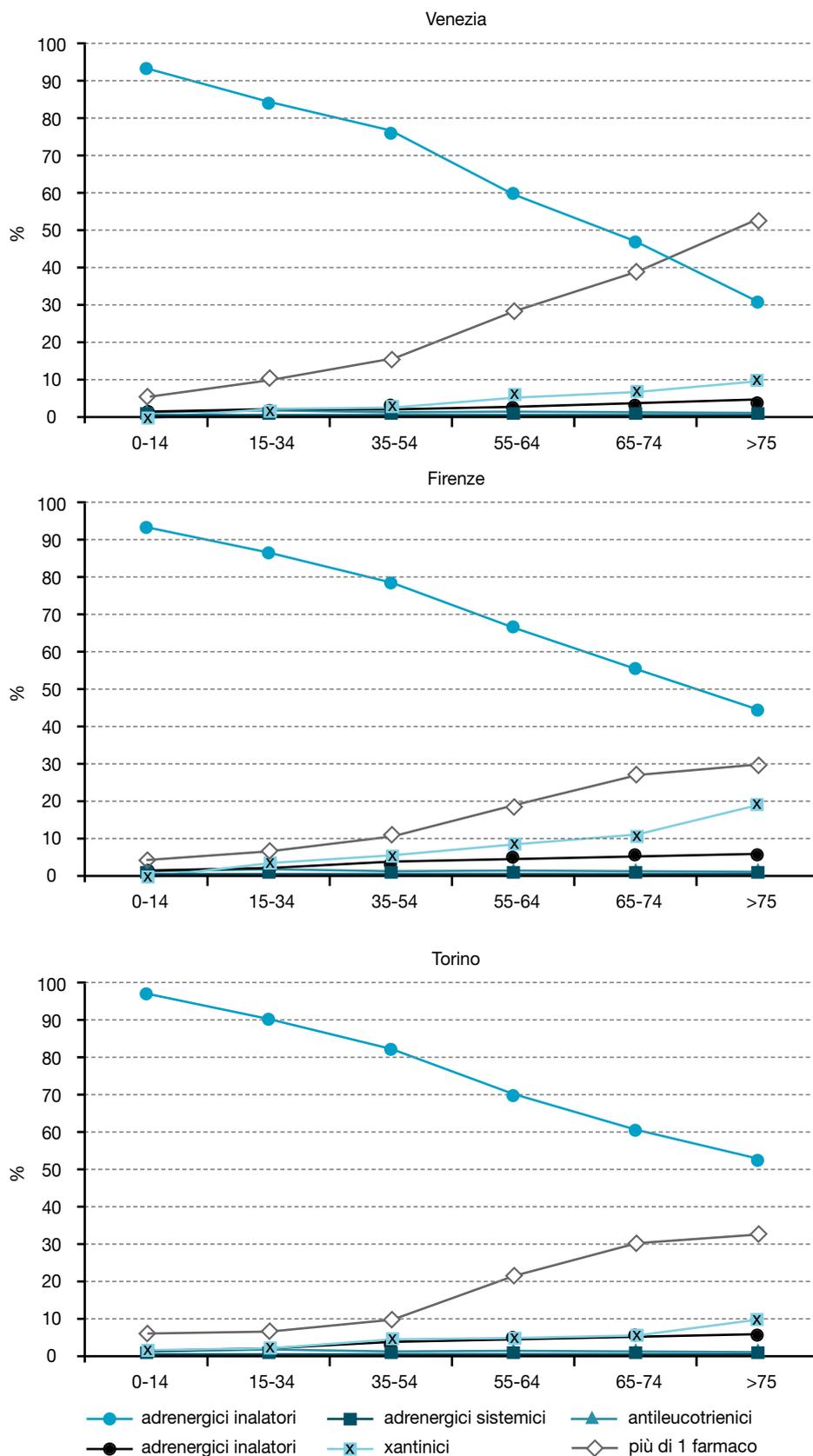


Figura 5. Contributo assoluto delle tipologie di farmaco per classe di età. Anno 2003.

Figure 5. Absolute contribution of drug type by age. Year 2003.

Figura 6. Contributo esclusivo delle tipologie di farmaco per classe di età. Anno 2003.

Figure 6. Relative contribution of drug type by age. Year 2003.



riduzione di circa il 70% in tutti i centri) e progressivamente meno marcate all'aumentare dell'età (>75 anni, riduzione del 27-30%). Anche utilizzando questa modalità più restrittiva di selezione, l'archivio delle PF rimane comunque la fonte principale nell'individuazione dei casi contribuendo in modo esclusivo, per esempio a Torino, al 69% nella fascia di età 0-14 anni, a circa l'83% nelle fasce di età 15-54 anni, all'80% nella fascia 55-64 anni, al 77% nella fascia 65-74 anni e al 67% nelle persone di 75 anni o più (dati non presentati). Le differenze nelle stime di prevalenza già osservate tra i diversi centri si mantengono anche utilizzando questa modalità più restrittiva di selezione.

Discussione

Questo lavoro rappresenta un tentativo di valutare l'applicabilità di un algoritmo, basato sull'utilizzo integrato di fonti sanitarie elettroniche, comprendenti l'archivio delle prescrizioni farmaceutiche, per stimare la prevalenza di malattie polmonari cronico ostruttive, incluse asma bronchiale e BPCO, in tre aree geografiche italiane.

Le prevalenze standardizzate di MPCO stimate per l'anno 2003 su tutte le fasce di età variano dal 5,35% di Firenze al 6,02% di Venezia. Per le città dove erano disponibili dati per il triennio 2002-2004 (Torino e Venezia) si nota un lieve decremento negli anni. L'andamento delle prevalenze età-specifiche è sovrapponibile nei centri di Torino e Firenze, mentre la città di Venezia mostra prevalenze sensibilmente più elevate nelle fasce di età più basse (0-14 anni). La patologia risulta sempre più presente nei maschi. L'utilizzo di criteri più restrittivi nella selezione dei casi comporta una sensibile riduzione delle stime di prevalenza, particolarmente evidente nelle fasce di età più giovani (0-14 anni, riduzione di circa il 70%) e progressivamente meno marcata all'aumentare dell'età (>75 anni, riduzione del 27-30%).

Nel commentare i risultati osservati devono essere presi in considerazione diversi aspetti.

In questo studio si è valutata la prevalenza congiunta di asma e BPCO a causa delle ampie aree di sovrapposizione diagnostica e terapeutica precedentemente esposte, e in particolare della difficoltà nel distinguere trattamenti terapeutici specifici per ciascuna delle patologie. Va rilevato tuttavia che è possibile ricondurre a forme di asma i casi rintracciati nelle categorie più giovani: nelle fasce di età inferiori ai 35 anni le stime ottenute in questo lavoro sono di fatto sovrapponibili a quelle presentate nel capitolo 7 di questo volume per la sola asma bronchiale. Nelle fasce di età superiori a 35 anni la distinzione tra le due patologie è più complessa. Nonostante la tipologia del farmaco utilizzato nelle diverse fasce di età contribuisca scarsamente a discriminare tra le due patologie, l'aumento dell'uso di xantini e anticolinergici con l'età in tutti i centri suggerisce una possibile differenziazione tra asma e BPCO basata sull'età; questi andamenti età-specifici possono tuttavia essere attribuiti ad attecchia-

menti terapeutici e propensioni diagnostiche differenti in relazione all'età del paziente. In assenza di una validazione oggettiva delle singole fonti, la stima congiunta delle due patologie fornisce verosimilmente risultati più consistenti, in particolare nelle fasce di età più avanzate.

Tra le diverse fonti informative utilizzate, l'archivio delle prescrizioni farmaceutiche contribuisce in maniera determinante all'individuazione dei casi. Il metodo applicato risulta dunque più sensibile rispetto all'utilizzo dei soli archivi di mortalità e dei ricoveri ospedalieri, in quanto può consentire di individuare i casi di malattia di minore gravità che non richiedono ospedalizzazione né portano al decesso, ma che richiedono comunque un trattamento farmacologico. È peraltro verosimile che questo possa comportare una riduzione nella specificità dell'individuazione dei casi, e che fra questi siano stati inclusi soggetti (falsi positivi) per i quali la prescrizione era fatta per patologie diverse da quelle in studio. Appare dunque necessaria una validazione oggettiva in termini di predittività dell'algoritmo presentato mediante studi di popolazione *ad hoc*.

L'applicazione di un algoritmo che utilizza criteri più restrittivi nell'individuazione dei casi (presenza di almeno due prescrizioni farmaceutiche l'anno) determina una riduzione importante delle stime nella fascia di età più giovani, progressivamente meno marcata all'aumentare dell'età. Tuttavia, in assenza di una validazione oggettiva, non siamo in grado di valutare se l'uso di criteri più restrittivi porti a una maggiore validità dell'algoritmo in termini di sensibilità e specificità.

Uno studio italiano, che ha utilizzato un analogo algoritmo con criteri più restrittivi sui farmaci (almeno 5 confezioni in un periodo minimo di 4 mesi nei trattati con monoterapia, considerando anche la durata del trattamento) ha portato a una stima della prevalenza media di BPCO per l'anno 2002 del 3,3% nella popolazione di età maggiore o uguale a 45 anni (da un minimo dell'1,6% a un massimo del 6% al crescere dell'età).¹⁴ Queste stime non sono direttamente confrontabili con i risultati di questo studio in quanto la patologia indagata è esclusivamente la BPCO e l'approccio adottato nel percorso di analisi (durata ed entità di esposizione) è molto restrittivo e non consente l'identificazione dei pazienti ai primi stadi di malattia o per i quali non è prevista una terapia continuativa.

L'utilizzo di stime conservative (ovvero derivanti da algoritmi con elevato valore predittivo positivo) può essere di grande utilità per individuare coorti di pazienti per i quali si vogliono effettuare valutazioni dei carichi e della qualità dell'assistenza, ma produce stime di prevalenza delle patologie verosimilmente molto sottostimate, in quanto implica un'inevitabile perdita dei casi meno gravi, che possono tuttavia rappresentare una quota importante del carico complessivo delle patologie nella popolazione, anche da un punto di vista dei consumi sanitari.^{15,16}

Area	Classe di età	Prev. casi individuati da almeno 1 PF e/o altra fonte (%)	Prev. casi individuati da da 2 o + PF e/o altra fonte (%)
Firenze	0-14	6,35	1,94
	15-34	2,99	1,19
	35-54	3,38	1,52
	55-64	5,42	3,13
	65-74	9,06	6,00
	>75	13,33	9,14
Torino	0-14	5,87	1,71
	15-34	2,90	1,14
	35-54	3,57	1,59
	55-64	5,68	3,22
	65-74	9,36	6,16
	>75	14,28	10,46
Venezia	0-14	11,68	3,41
	15-34	3,86	2,47
	35-54	3,44	1,60
	55-64	4,80	2,65
	65-74	7,87	4,93
	>75	11,81	8,47

Tabella 5. Prevalenza grezza (per 100) basata sui casi individuati da una sola prescrizione farmaceutica nell'anno e/o da altra fonte (algoritmo riportato in tabella 2) e sui casi individuati da due o più prescrizioni nell'anno e/o da altra fonte, per classi di età e area. Anno 2003.

Table 5. Crude prevalence (per 100) based on one drug prescription per year and/or other sources (algorithm reported in table 2) and on two or more drug prescriptions per year and/or other sources by age group, area. Year 2003.

Altri studi condotti in Italia hanno stimato la prevalenza di malattie respiratorie ostruttive con risultati in parte differenti a causa sia delle diverse aree geografiche e segmenti di popolazione studiati, sia dei diversi metodi di indagine utilizzati.

Lo studio multicentrico ISAYA (Italian study of asthma in young adults), condotto in 9 centri italiani (compresa la città di Torino) tra il 1998 e il 2000, su una popolazione di circa 27.000 soggetti di età compresa tra 20 e 44 anni, basato su sintomi riferiti in un questionario autosomministrato, ha mostrato, per questa fascia di età, una prevalenza mediana di bronchite cronica (definita come presenza di tosse e catarro per un minimo di tre mesi l'anno e per almeno due anni consecutivi) pari al 9,2% (8% a Torino) e di attacchi di asma nell'ultimo anno pari al 3,5% (3,4% a Torino), con un'ampia variabilità tra centri.¹⁷ Complessivamente le stime di ISAYA, nella stessa fascia di età, sono superiori a quelle ottenute con l'algoritmo qui discusso. Va notato tuttavia che il metodo utilizzato in questo studio permette di identificare soltanto casi diagnosticati o trattati, mentre ISAYA rileva la prevalenza dei sintomi.

L'indagine *Multiscopo* Istat, basata su diagnosi riportate in un questionario autosomministrato, fornisce per l'anno 2005

stime della prevalenza di bronchite cronica (inclusendo l'asma bronchiale) pari a 6,7% nei maschi e 6,1% nelle femmine, simili a quelle ottenute nel presente studio.¹⁸

L'algoritmo applicato fornisce stime di prevalenza con rilevanti differenze tra i centri nella fascia di età più giovane (0-14 anni), differenze che si mantengono anche quando si utilizza il criterio più restrittivo di selezione della casistica; come già commentato, non si può escludere che tali discrepanze siano legate a diverse modalità di utilizzo dei servizi sanitari.

Differenze non irrilevanti si osservano tra i centri partecipanti anche nelle prevalenze osservate nelle fasce di età superiori ai 65 anni, la cui interpretazione però non è possibile sulla base di questo studio. Esse possono essere riferite a reali variabilità geografiche, ma non si possono escludere differenze locali importanti nelle modalità di gestione e di controllo di qualità dei dati dei sistemi informativi. Le informazioni desunte da questi sistemi risentono infatti delle modalità locali nell'accesso ai servizi sanitari, nonché di possibili differenze, per esempio, nella propensione al ricovero o nella prescrizione di farmaci da parte dei medici, anche se studi finora condotti non mostrerebbero sostanziali differenze nel trattamento almeno dell'asma negli adulti tra diverse città italiane.¹⁹

L'uso di più fonti informative parzialmente indipendenti tra loro potrebbe essere in grado di minimizzare l'effetto di queste distorsioni: per esempio, il minore contributo delle esenzioni ticket nel centro di Firenze rispetto a Torino, probabilmente riferibile a un diverso utilizzo di questa modalità di esenzione per patologia, è compensato da un maggior contributo delle SDO. Tuttavia, il peso delle PF nell'identificazione dei casi rende meno efficace tale metodo.

In conclusione, l'utilizzo congiunto di diverse fonti di dati correnti che includono le prescrizioni farmaceutiche può rappresentare un interessante metodo per stimare l'impatto complessivo delle patologie ostruttive delle vie aeree, largamente diffuse e caratterizzate da diversi gradi di gravità. Tuttavia, le differenze osservate tra i centri e la mancanza di una validazione dell'algoritmo richiedono cautela nell'utilizzo predittivo di tali procedure.

Conflitti di interesse: nessuno.

Questo studio è stato parzialmente finanziato dalla Regione Piemonte.

Bibliografia

1. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006; 130 (1) suppl: 4S-12S.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27(2): 397-412.
3. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 418-24.
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global

- Initiative for Asthma (GINA) 2006. Disponibile sul sito: <http://www.ginasthma.org>
5. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD 2006). Disponibile sul sito: <http://www.goldcopd.it>
 6. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77-S121.
 7. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-420.
 8. Lundback B, Nystrom L, Rosenhall L et al. Obstructive lung disease in northern Sweden: respiratory symptoms assessed in a postal survey. *Eur Respir J* 1991; 4: 257-66.
 9. Viegli G, Pedreschi M, Pistelli F et al. Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs American Thoracic Society Definition. *Chest* 2000; 117: 339-45.
 10. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971-2000. *Respir Care* 2002; 47(10): 1184-99.
 11. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ et al. Surveillance for asthma: United States, 1980-1999. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51(1):1-13.
 12. Akinbami L. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics. The state of childhood asthma: United States, 1980-2005. *Adv Data* 2006; 381: 1-24. <http://www.cdc.gov/nchs/data/ad/ad381.pdf>
 13. Clavenna A, Rossi E, Berti A et al. and the ARNO working group. Inappropriate use of anti-asthmatic drugs in the Italian pediatric population. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 565-69.
 14. Anecchino C, Fanizza C, Romero M. Lo studio della BPCO come modello di analisi dei database amministrativi. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 2005; 19: 2.
 15. de Marco R, Accordini S, Cerveri I et al. European community Respiratory health survey study group. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004. 59:120-5.
 16. Cerveri I, Corsico A, Zoia MC. GOLD stage 0. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 936.
 17. Zanolin ME, Pattaro C, Corsico A et al. for the ISAYA study group. The role of climate on the geographic variability of asthma, allergic rhinitis and respiratory symptoms: results from the Italian study of asthma in young adults. *Allergy* 2004, 59: 306-14.
 18. Istituto nazionale di statistica. La vita quotidiana nel 2005. Indagine multiscopo sulle famiglie "Aspetti della vita quotidiana". Anno 2005. Roma, Istat, 4; 2007.
 19. de Marco R, Cazzoletti L, Cerveri I et al. and ISAYA study group. Are the asthma guideline goals achieved in daily practice? A population-based study on treatment adequacy and the control of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138(3): 225-34.

Conclusioni comuni ai capitoli sulle patologie respiratorie

E' necessaria molta precauzione nel confrontare gli algoritmi

I tre algoritmi che abbiamo presentato per la stima di occorrenza delle malattie del sistema respiratorio rispondono, da una parte, all'esigenza di rispettare le diverse caratteristiche patologiche e funzionali di asma e BPCO, dall'altra, all'opportunità di dare un quadro d'insieme delle malattie cronico-ostruttive del sistema respiratorio, data la difficoltà concreta di riconoscerne confini clinici netti. Per entrambe le patologie si aggiunge la difficoltà di una definizione che tenga conto dei diversi fenotipi e dei livelli di gravità della malattia. Anche le differenze di età dei pazienti hanno condizionato la scelta di algoritmi differenti: le fasce infantile e giovane della popolazione sono più interessate dall'asma, mentre la BPCO interessa maggiormente gli anziani. Queste differenze suggeriscono domande assistenziali diverse e diversi sono anche i parametri per valutare l'impatto degli interventi.

La scelta dei tre algoritmi ha permesso di mettere in luce problemi specifici per le diverse malattie, fermi restando i limiti intrinseci agli strumenti adottati. L'algoritmo dell'asma ha evidenziato differenze di prevalenza tra i centri, anche se non è riuscito a distinguere se queste siano dovute alla reale occorrenza di malattia o a differenze nei comportamenti terapeutici; l'algoritmo della BPCO sembra in grado di individuare le forme medio-gravi della malattia, rivelando differenze importanti tra i centri, anche se il confronto può essere distorto da una diversa propensione al ricovero e da una diversa disponibilità di servizi ambulatoriali; l'algoritmo della MPCO, infine ha messo in luce che la fascia giovane-adulta (35-54 anni) è quella che presenta la massima sovrapposizione delle diagnosi di asma e BPCO, anche se non consente di definire se ciò corrisponda ad uno specifico profilo clinico o se sia il risultato dell'uso poco specifico della fonte farmaci.

Le modalità con cui sono stati definiti i tre algoritmi comportano difficoltà nel confronto tra le patologie respiratorie. Questo limite si aggiunge a quelli specifici di ciascun algoritmo che sono stati discussi nei singoli capitoli. Ricordiamo brevemente che l'assenza di validazione, cioè il non aver definito quanti casi veri di patologia prevalente essi siano in grado di leggere, senza includere false diagnosi (falsi positivi) e senza perdere veri casi (falsi negativi), è il limite più importante.

In ciascun capitolo si sono sottolineati i limiti legati all'uso di fonti informative correnti, resi ancor più importanti dall'assenza di un valore di riferimento come quello fornito dai registri tumori o dai registri di patologia; si sono ricordate inoltre le difficoltà che anche gli studi ad hoc hanno incontrato nel definire stime di occorrenza per le patologie respiratorie cronico-ostruttive.

La difficoltà aggiuntiva del confronto deriva dalle stesse ra-

gioni che hanno motivato la scelta di algoritmi diversi. Gli algoritmi infatti utilizzano definizioni di caso diverse per gravità della malattia e per sensibilità/specificità della definizione, di conseguenza essi includono soggetti di diversa età, non utilizzano le stesse fonti di dati e le utilizzano con approcci differenti; inoltre, i dati provengono dallo stesso anno di stima per l'asma e le MPCO, invece includono le ospedalizzazioni di quattro anni precedenti nel caso della BPCO.

Gli algoritmi non sono proposti come strumento definitivo per la stima dell'occorrenza delle patologie respiratorie cronico-ostruttive

Gli autori non propongono nessuno degli algoritmi come strumento definitivo di stima dell'occorrenza. La loro insufficiente validazione rende impossibile distinguere se le differenze osservate siano dovute alla reale occorrenza delle malattie o alle tante fonti di distorsione legate agli strumenti utilizzati.

Anche la possibilità di definire coorti di pazienti sulla base di definizioni più restrittive di caso è fortemente condizionata dalla difficoltà di stimare la specificità della definizione e dalla possibilità di individuare i casi incidenti.

I possibili campi di impiego degli algoritmi presentati in sanità pubblica

Le potenzialità dei tre algoritmi in questo senso sono importanti e interessanti da esplorare.

La proporzione dei casi medio-gravi di BPCO è stata suggerita come indicatore di qualità degli interventi di prevenzione e dell'assistenza di base.

Il profilo prescrittivo dei diversi servizi sanitari potrebbe essere la base di una verifica mirata alla continuità terapeutica. La dimensione della domanda di patologie che coinvolgono differenti fasce d'età della popolazione consente teoricamente di programmare offerte assistenziali differenziate e interventi più o meno complessi per componenti sociali e sanitarie.

Tuttavia, la mancata validazione delle stime di prevalenza e l'attuale difficoltà a identificare algoritmi per le stime di incidenza sconsigliano l'uso predittivo degli algoritmi e condizionano le loro potenzialità in sanità pubblica alla possibilità di ulteriori futuri approfondimenti.

In conclusione, gli autori presentano questi algoritmi come esperienze interessanti, suggerendo cautela nell'utilizzo degli ASE per la stima di occorrenza di queste patologie e raccomandando di tenere conto delle potenzialità e dei limiti sottolineati nei singoli capitoli.

L'approfondimento del confronto metodologico tra i tre algoritmi sarà uno sviluppo prioritario cui contribuirebbero in modo importante le esperienze in altre situazioni.